

Karcinom penisu a operace šetřící tkáň penisu – současné trendy

A. Eldefrawy, D. J. Culkin

KLÍČOVÁ SLOVA

karcinom penisu
prognóza
operace šetřící tkáň penisu

KEY WORDS

penile cancer
prognosis
penile sparing surgery

SOUHRN

Karcinom penisu je vzácně se vyskytující zhoubné urologické onemocnění, jehož příčinu vzniku ovlivňuje celá řada faktorů. Ve většině případů je nádor penisu tvořen buňkami spinocelulárního karcinomu, existují však nejrůznější varianty tohoto onemocnění. Díky neustálému zdokonalování diagnostických zobrazovacích vyšetření i operačních technik došlo k redukci morbidit související s léčbou. Operace šetřící tkáň penisu je zavedenou technikou pro léčbu karcinomu penisu, která je pro pacienty přijatelnější než klasická operace. Cílem tohoto článku je poskytnout podrobný přehled založený na nejnovějších poznatcích týkajících se přirozeného vývoje karcinomu penisu a diagnostických modalit a přístupů, které umožňují maximální zachování tkáně penisu.

SUMMARY

PENILE CANCER AND PENILE SPARING SURGERY – CURRENT CONCEPTS

Penile cancer is a rare urological malignancy with multifactorial etiology. The vast majority of penile cancer has squamous cell carcinoma histology but there can be multiple variants. Diagnostic imaging modalities as well as surgical approaches have evolved over time and have limited morbidity of treatment. Penile sparing surgery is a well established more appealing approach for men with penile cancer. Our aim is to provide a comprehensive updated review about penile cancer natural history, diagnosis, and penile sparing approaches.

ÚVOD A EPIDEMIOLOGIE

Karcinom penisu je vzácně se vyskytující zhoubné urologické onemocnění, v roce 2008 bylo celosvětově registrováno 22 000 případů [1]. Nejvyšší incidence tohoto onemocnění byla zaznamenána během šesté a sedmé dekády života muže [2,3].

V jednotlivých geografických oblastech byly zaznamenány významné rozdíly ve výskytu tohoto onemocnění. V USA tvoří karcinom penisu 0,5 % všech maligních onemocnění [4]. V USA, Kanadě i Evropě je celková incidence tohoto onemocnění velmi nízká. V severoafrických státech a Izraeli je incidence karcinomu penisu téměř nulová [5], nejvyšší incidence tohoto onemocnění byla zaznamenána v Brazílii, Ugandě a Thajsku. Rozdíly v geografickém výskytu onemocnění mají celou řadu příčin. Největší měrou se na rozdílné incidenci pravděpodobně podí-

lejí náboženství, sexuální zvyklosti a socioekonomické podmínky obyvatelstva [6–8].

Příčinu vzniku karcinomu penisu ovlivňuje celá řada faktorů [8,9]. Ve více než 95 % případů se jedná o spinocelulární karcinom (squamous cell carcinoma – SCC) a téměř 50 % všech karcinomů penisu se připisuje HPV infekci (human papillomavirus – HPV) [10]. Sérotyp HPV-16 byl identifikován ve 40–50 % případů invazivního karcinomu penisu. S ohledem na HPV infekci bývají nejčastěji v souvislosti s karcinomem penisu detekovány sérotypy HPV-16 a 18, u sérotypů 31 a 33 však byla rovněž prokázána souvislost s karcinomem penisu [9,11].

Za rizikové faktory pro vznik karcinomu penisu jsou považována chronická zánětlivá onemocnění jako např. fimóza, balanopostitida a lichen sclerosus (10× vyšší incidence) [9]. Další rizikové faktory zahrnují větší počet sexuálních partne-

Daniel J. Culkin, MD, FACS

Department of Urology
University of Oklahoma
920 Stanton L Young Boulevard,
WP 3150
Oklahoma City, Oklahoma 73104
USA
daniel-culkin@ouhsc.edu

rek, špatnou osobní hygienu a genitální bradavice.

Neonatální cirkumcize má preventivní efekt – u pacientů, kteří prodělali novorozeneckou obřízku, byla zaznamenána trojnásobně nižší incidence vzniku invazivního karcinomu penisu [11]. Obřízka u dospělých pacientů s fimózou však neslouží jako prevence rizika karcinomu penisu [12].

Lichen sclerosus (LS) rovněž bývá spojován s invazivním karcinomem penisu. Řada retrospektivních studií uvádí LS jako premaligní onemocnění a prokazuje souvislost mezi LS a karcinomem penisu v rozmezí 9–75 % případů [13–15].

Bylo prokázáno, že fotochemoterapie s použitím UVA záření užívaná při léčbě psoriázy rovněž souvisí s dramatickým nárůstem incidence karcinomu penisu. Tato skutečnost byla impulzem pro užívání clony na ochranu genitálu před ultrafialovým zářením. Další studie však ukázaly, že tato praxe neslouží jako prevence vzniku karcinomu penisu a že tato léčba zvyšuje riziko vzniku karcinomů v oblasti genitálu až 80× [16–18].

Daling et al uvádějí, že na vzniku karcinomu penisu se podílí rovněž kouření a žvýkání tabáku s 4,5× vyšším rizikem onemocnění u kuřáků [12].

PŘIROZENÝ VÝVOJ ONEMOCNĚNÍ

V téměř naprosté většině případů vzniká karcinom penisu na glans penis. Druhým nejčastějším místem je vnitřní list předkožky následovaný sulcus coronarius a výjimečně se může vyskytnout rovněž na těle penisu [19]. Karcinom penisu se obvykle vyvíjí po řadu let. Tradiční roční interval mezi zjištěním karcinomu a jeho léčbou lze přičítat studu pacienta, popírání onemocnění, strachu anebo nevědomosti [20,21]. Z klinického hlediska má karcinom penisu podobu exofytické papilární masy, ulcerace, indurace anebo je tvořen bezbarvou nepravidelně ohraničenou oblastí. Sarkomatoidní a bazaloidní karcinomy mají predominantně vertikální charakter růstu a projevují se jako ulcerózní léze, které mají tendenci infiltrovat corpora cavernosa a corpus spongiosum. Tento typ karcinomu má horší prognózu. Verukózní nádory jsou převážně exofytické

tumory nižšího grade [22,23]. Mezi patologické parametry související s horší prognózou patří sarkomatoidní, adenoskvamózní a bazaloidní tumory a vertikální charakter růstu. Buckova fascie tvoří přirozenou hranici, která chrání penis před infiltrací karcinomu penisu do corpora cavernosa a potenciálně před rozsevem cévní cestou.

Lymfatické uzliny jsou prvním místem výskytu metastáz. Lymfatické cévy z glans penis, předkožky a těla penisu drenují do superficiálních inguinálních lymfatických uzlin (superficiálně vzhledem k fascia lata). Superficiální inguinální lymfatické uzliny pak následně drenují do hlubokých inguinálních uzlin (směrem do hloubky vzhledem k fascia lata). Další drenující uzliny jsou hluboké inguinální uzliny, iliacké a obturatorové uzliny. Přítomnost četných spojení napříč oběma stranami (pravou a levou) umožňuje vznik bilaterálních metastáz do lymfatických uzlin [24]. Riziko postižení lymfatických uzlin závisí na typu karcinomu, v případě sarkomatoidního a bazaloidního karcinomu dosahuje až 75 % [2].

Jakmile dojde k infiltraci pánevních lymfatických uzlin, je vznik vzdálených metastáz později v průběhu vývoje onemocnění nevyhnutelný přibližně u 10 % pacientů. Od vzniku vzdálených metastáz lze mortalitu počítat řádově v měsících [25]. Detekce postižení lymfatických uzlin je tedy nezbytná nejen pro určení stadia onemocnění, ale rovněž pro jeho léčbu.

PATOLOGIE A PROGNÓZA

Většina karcinomů penisu je SCC typu. Existuje několik podtypů SCC, které se liší morfologickými i prognostickými parametry. Verukózní karcinom se vyskytuje v podobě exofytického verukózního bílého tumoru. Z mikroskopického hlediska se jedná o dobře diferencovaná papilomatózní neoplazmata s keratinizací. Rozlišují se tři varianty – čistá (neinvazivní), mikroinvazivní a hybridní. Poslední dvě varianty vykazují 20% potenciál pro vznik metastáz. U klasické varianty verukózního tumoru nedochází ke vzniku metastáz [26]. Bazaloidní karcinom je z makroskopického hlediska solidní invazivní tumor tmavší barvy s nekrotickými ložisky.

Mikroskopicky je tvořen mnohočetnými ložisky s centrální nekrózou a buňkami, které mají charakter vřetenovitých nebo pleomorfních bazofilních struktur se známkami apoptózy a mitózami. U tohoto typu karcinomu je běžný výskyt vaskulární a perineurální invaze, karcinom má vysoký potenciál metastázovat [27].

Vzhled kondylomatózního karcinomu připomíná dlažební kostky, tento typ má podobné mikroskopické parametry jako kondylomata. Postižení lymfatických uzlin je u tohoto typu ojedinělé [28]. Papilární karcinomy jsou velké exofytické tumory. Z mikroskopického hlediska jsou tvořeny buňkami nízkého grade. Tento tumor má velmi nízký potenciál pro vznik metastáz [29]. Bradavičnatý bazaloidní karcinom je exofytické neoplazma heterogenní povahy. Mikroskopicky vykazuje znaky bazaloidního i bradavičnatého karcinomu. Obecně lze říci, že tento typ tumoru má příznivější prognózu než čistě bazaloidní tumor, ale horší prognózu než bradavičnatý karcinom [30]. Sarkomatoidní karcinom se z makroskopického hlediska jeví jako prokrvácená, polypoidní, nekrotická masa, která vyrůstá z glans penis. Mikroskopický nálezní prokáže sarkomatoidní a obrovité nádorové buňky. Jedná se o agresivní tumor s potenciálním rizikem metastatického šíření do lymfatických uzlin a horší prognózou [31].

ZOBRAZOVACÍ VYŠETŘENÍ A STANOVENÍ STADIA KARCINOMU PENISU

První a nejdůležitější krok pro detekci karcinomu penisu představuje fyzikální vyšetření. Přibližně u 26 % pacientů je však stanoveno nesprávné stadium tumoru. Ve vybraných případech může zobrazovací vyšetření pomoci při stanovení stadia a volbě léčby. Ačkoli má detekce hmatných lymfatických uzlin během fyzikálního vyšetření zásadní význam, přibližně 10 % pacientů s negativním klinickým nálezem má při patologickém vyšetření prokázáno přítomnost metastáz v lymfatických uzlinách a u poloviny pacientů s hmatnými uzlinami jsou metastázy přítomny (u 25 % z nich jsou metastázy do lymfatických uzlin bilaterální) [32,33].

Při vyšetřování pacientů s negativním klinickým nálezem v třísele může být užitečné provedení ultrazvukového vyšetření (UZ), zvláště v kombinaci s aspirací tenkou jehlou. Interpretace výsledku UZ však může být vzhledem k proměnlivé echogenicitě tumorů obtížná, posouzení stupně invaze dále často komplikuje současně přítomný zánět nebo infekce [34]. V kombinaci s aspirací tenkou jehlou přináší UZ při detekci zvětšených lymfatických uzlin dobrý výsledek [35].

V současné době se při stanovení stadia stále častěji užívá vyšetření magnetickou rezonancí (MR), jež umožňuje identifikovat zasažení kavernózních těles a může pomoci při volbě operace šetřící tkáň penisu [36]. Farmakologickým navozením erekce (intrakavernózní injekcí látky prostaglandin E1) lze zlepšit přesnost stanovení stadia tumoru. V případě, že je indikována biopsie, je preferována excize, při níž je odebrán dostatečně velký vzorek tkáně pro vyšetření tumoru [37], které zahrnuje stanovení grade a stadia tumoru, vyšetření lymfovaskulární invaze, stavu chirurgických okrajů a hloubky invaze. CT nebo MR vyšetření pánve a břicha je indikováno u pacientů s hmatnými inguinálními lymfatickými uzlinami, kde může pomoci stanovení rozsahu metastáz do lymfatických uzlin [33].

Pozitronová emisní tomografie (PET) CT byla zařazena do diagnostických a monitorovacích protokolů u řady maligních onemocnění. PET s aplikací 18F-fluorodeoxyglukózy představuje užitečný nástroj při detekci přesného rozsahu metastáz do lymfatických uzlin. PET CT může časem nahradit abdominální a pánevní CT a MR a sloužit jako nástroj při volbě vhodné léčby [38].

Lymfoscintigrafie s biopsií sentinelové uzliny (lymphoscintigraphy with sentinel lymph node – SLN) je indikována u pacientů s tumoru T1 ≥ grade 2. Tato modalita umožňuje skutečně identifikovat první drenující lymfatickou uzlinu a pomocí cílené biopsie detekovat metastázy do klinicky nehmátných lymfatických uzlin. Nanokoloidní preparát značený techniciem 99 se aplikuje intradermálně do okolí tumoru. Pomocí gamakamery je pak zhotovena série snímků s cílem detekovat SLN.

SLN se obvykle nalézá v superiorním mediálním aspektu superficiálních inguinálních uzlin, lokalizace se však může u jednotlivých pacientů lišit. Ačkoli lymfoscintigrafie i biopsie SLN představují časově náročná vyšetření, ušetří pacienta morbiditami související s rozsáhlejší lymfadenektomií. Centra disponující zkušenostmi s touto modalitou uvádějí redukcii falešně negativních výsledků (z 25 na 7 %) [39,40].

OPERACE ŠETŘÍCÍ TKÁŇ PENISU

Operace šetřící tkáň penisu představuje alternativu úplné penektomie a pacientům nabízí funkční i psychologický benefit. Primární cíl však nadále představuje kontrola karcinomu. V tomto případě je tedy nezbytné přísné sledování pacienta pro rozpoznání případné recidivy, kterou lze léčit s vynikajícími výsledky. Doporučuje se následující monitorovací protokol: každé tři měsíce během prvních dvou let a každých šest měsíců v průběhu dalších tří let. Pokud je pacient po pěti letech bez známek recidivy, lze monitorovací program ukončit a pacientovi je třeba zdůraznit význam sebevyšetřování. Při monitorovacím vyšetření se doporučuje používat kyselinu octovou, pomocí níž lze identifikovat malé satelitní léze.

CIRKUMCIZE

Pokud se karcinom penisu nalézá na předkožce, může být dostatečným chirurgickým řešením cirkumcize. V tomto případě je nezbytné peroperační vyšetření vzorku tkáně nazmrzlo. V případě potřeby může být pro zajištění negativních chirurgických okrajů provedena doplňující excize kůže penisu. Pro dobře a středně dobře diferencované tumory se doporučuje 5mm chirurgický okraj, pro špatně diferencované tumory okraj o šířce 1 cm [41,42].

OBNOVENÍ POVRCHU GLANDU

Pro zvýraznění abnormálního epitelu se užívá 5% kyselina octová. Incize jsou vedeny ventrálně a dorzálně od meatu směrem ke sulcus coronarius. Glandulární epitel a subepiteliální pojivová tkáň jsou odstraněny pečlivou preparací směrem od sulcus coronarius k meatu. Dále je provedena cirkumcize a tělo penisu se při-

blíží směrem k sulcus coronarius. Žalud je následně překryt kožním štěpem a suturou fixován ke kůži penisu na úrovni sulcus coronarius pomocí jednotlivých pleterných stehů. Obnovení povrchu glandu je indikováno primárně při léčbě premaligních lézí. Tato operace zajišťuje vynikající kosmetický výsledek a je spojena s nízkou mírou recidivy.

KLÍNOVITÁ RESEKCE

Ve vybraných případech karcinomu penisu lokalizovaného distálně lze provádět klínovitou resekci. Pro zajištění úplné resekce tumoru je nezbytné zachování adekvátních chirurgických okrajů a provedení biopsie vzorku namrzlo. V případě malé velikosti defektu se lze pokusit o primární suturu. V případě, že defekt nelze uzavřít primárně, lze užít kožní lalok z kůže předkožky. Pokud je pacient obřezán, lze provést obnažení těla penisu a kůži natáhnout pro překrytí defektu. Pokud se pomocí této metody nepodaří defekt překryt, lze použít kožní štěp. Pro chirurgické okraje platí již výše uvedená pravidla.

GLANSEKTOMIE

Žalud penisu představuje nejčastější místo výskytu karcinomu penisu. Glanssektomie je bezpečná technika pro léčbu tumorů lokalizovaných na glandu u pacientů, u nichž není možné provedení konzervativnější techniky, jako např. klínovité resekce (vícečetné tumory nebo jediný velký tumor). V místě sulcus coronarius je provedena incize a preparace je vedena až k Buckově fascii. Po podvazu dorzálního venózního komplexu je provedena preparace mezi topořivými tělesy a močovou trubicí a mezi topořivými tělesy a glandem. Po přerušení úponů mezi kavernózními tělesy a glandem lze oddělit močovou trubicí od glans penis. Močová trubice je následně spatulována. Již s izolovanými corpora cavernosa lze defekt překryt některým z následujících přístupů. Kůže penisu je obnažena, stažena distálně a přišita k močové trubicí. Další alternativou je rozšíření preparace mezi močovou trubicí a corpora cavernosa proximálně. Mukózkutánní okraje jsou následně přišity ke kůži. Navzdory větš

technické obtížnosti lze pomocí druhého přístupu dosáhnout lepšího kosmetického výsledku. V případě, že kůže pacienta není dostačující, lze použít kožní štěp.

PARCIÁLNÍ GLANSEKTOMIE

Parciální glansektomie představuje alternativu úplné glansektomii při léčbě menších tumorů glandu ve stadiu T1. Preparace je vedena podobným způsobem jako při úplné glansektomii. V tomto případě je však po zabezpečení adekvátního chirurgického okraje žalud nezasažený tumorem ponechán. Defekt lze uzavřít primární suturou nebo pomocí kožního laloku.

PARCIÁLNÍ PENEKTOMIE

Parciální penektomie je indikována při léčbě karcinomu distální části těla penisu a tumorů zasahujících z glandu do distální části těla penisu. Cíl této invazivní operace spočívá v odstranění tumoru a zachování dostatečné délky penisu pro zabezpečení sexuální funkce a možnosti močení vestoje. Po nasazení škrtidla na bázi penisu je ve vzdálenosti 1 cm proximálně od tumoru provedena kruhová incize, která je následně prohloubena. Neurovaskulární svazek je izolován a podvázán. Corpora cavernosa a tunica albuginea jsou přerušeny a uzavřeny pomocí polydioxanové sutury vč. interkorporálního septa. Močová trubice je izolována od corpora cavernosa a přerušena tak, aby byla zajištěna její dostačená délka. Následně je močová trubice spatulována a anastomózou fixována ke kůži penisu.

Při všech typech operace se šetřením tkáně penisu je pro kompletní odstranění tumoru nezbytné provedení biopsie nazmrzlo a zachování adekvátních chirurgických okrajů. V současné době se již nevyžaduje ponechání 2cm okraje. Tuto teorii potvrdili autoři Agrawal et al, kteří neprokázali přítomnost mikroskopické invaze tumoru ve vzdálenosti > 10 mm u karcinomu penisu grade 3 ani invaze do kůže [41].

ZÁVĚR

Při dobrém výběru pacientů lze při precizním stanovení patologického stadia

dosáhnout vynikající funkce i kosmetického výsledku při nízké morbiditě. Klíčem k úspěchu je časná detekce onemocnění. Konečným cílem je však prevence vyžadující osvětu laické veřejnosti.

Literatura

1. Forman D, de Martel C, Lacey CJ et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012; 30 (Suppl 5): F12–F23. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.07.055.
2. Guimarães GC, Cunha IW, Soares FA et al. Penile squamous cell carcinoma clinicopathological features, nodal metastasis and outcome in 333 cases. *J Urol* 2009; 182 (2): 528–534. doi: 10.1016/j.juro.2009.04.028.
3. Hegarty PK, Kayes O, Freeman A et al. A prospective study of 100 cases of penile cancer managed according to European Association of Urology guidelines. *BJU Int* 2006; 98(3): 526–531.
4. Arya M, Kalsi J, Kelly J et al. Malignant and premalignant lesions of the penis. *BMJ* 2013; 346: f1149. doi: 10.1136/bmj.f1149.
5. Chaux A, Lezcano C, Cubilla AL et al. Comparison of subtypes of penile squamous cell carcinoma from high and low incidence geographical regions. *Int J Surg Pathol* 2010; 18(4): 268–277. doi: 10.1177/1066896909339184.
6. Hernandez BY, Barnholtz-Sloan J, German RR et al. Burden of invasive squamous cell carcinoma of the penis in the United States, 1998–2003. *Cancer* 2008; 113 (Suppl 10): 2883–2891. doi: 10.1002/cncr.23743.
7. Barnholtz-Sloan JS, Maldonado JL, Pow-sang J et al. Incidence trends in primary malignant penile cancer. *Urol Oncol* 2007; 25(5): 361–367.
8. Bleeker MC, Heideman DA, Snijders PJ et al. Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. *World J Urol* 2009; 27(2): 141–150. doi: 10.1007/s00345-008-0302-z.
9. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S et al. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000; 205: 189–193.
10. Grulich AE, Jin F, Conway EL et al. Cancers attributable to human papillomavirus infection. *Sex Health* 2010; 7(3): 244–252. doi: 10.1071/SH10020.
11. Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM et al. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(1): 19–24.
12. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in situ and invasive disease. *Int J Cancer* 2005; 116(4): 606–616.
13. Velazquez EF, Cubilla AL. Lichen sclerosus in 68 patients with squamous cell carcinoma of the penis: frequent atypias and correlation with special carcinoma variants suggests a precancerous role. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(11): 1448–1453.
14. Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Association of penile lichen sclerosus and oncogenic human papillomavirus infection. *Int J Dermatol* 2006; 45(6): 681–683.
15. Powell J, Robson A, Cranston D et al. High incidence of lichen sclerosus in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Br J Dermatol* 2001; 145(1): 85–89.
16. Archier E, Devaux S, Castela E et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 (Suppl 3): 22–31. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04520.x.

17. Stern RS, Bagheri S, Nichols K. The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(1): 33–39.
18. Perkins W, Lamont D, MacKie RM. Cutaneous malignancy in males treated with photochemotherapy. *Lancet* 1990; 336(8725): 1248.
19. Pow-Sang MR, Ferreira U, Pow-Sang JM et al. Epidemiology and natural history of penile cancer. *Urology* 2010; 76 (2 Suppl 1): S2–S6. doi: 10.1016/j.urology.2010.03.003.
20. Narayana AS, Olney LE, Loening SA et al. Carcinoma of the penis: analysis of 219 cases. *Cancer* 1982; 49(10): 2185–2191.
21. Skeppner E, Andersson SO, Johansson JE et al. Initial symptoms and delay in patients with penile carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 2012; 46(5): 319–325. doi: 10.3109/00365599.2012.677473.
22. Cubilla AL, Lloveras B, Alejo M et al. The basaloid cell is the best tissue marker for human papillomavirus in invasive penile squamous cell carcinoma: a study of 202 cases from Paraguay. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(1): 104–114. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181c76a49.
23. Cubilla AL, Reuter V, Velazquez E et al. Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. *Int J Surg Pathol* 2001; 9(2): 111–120.
24. Lughezzani G, Catanzaro M, Torelli T et al. The relationship between characteristics of inguinal lymph nodes and pelvic lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma: a single institution experience. *J Urol* 2014; 191(4): 977–982. doi: 10.1016/j.juro.2013.10.140.
25. Syed S, Eng TY, Thomas CR et al. Current issues in the management of advanced squamous cell carcinoma of the penis. *Urol Oncol* 2003; 21(6): 431–438.
26. Cubilla AL. The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. *World J Urol* 2009; 27(2): 169–77. doi: 10.1007/s00345-008-0315-7.
27. Cubilla AL, Reuter VE, Gregoire L et al. Basaloid squamous cell carcinoma: a distinctive human papilloma virus-related penile neoplasm: a report of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 1998; 22(6): 755–761.
28. Cubilla AL, Velazquez EF, Reuter VE et al. Warty (condylomatous) squamous cell carcinoma of the penis: a report of 11 cases and proposed classification of „verruciform” penile tumors. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(4): 505–512.
29. Chaux A, Soares F, Rodríguez I et al. Papillary squamous cell carcinoma, not otherwise specified (NOS) of the penis: clinicopathologic features, differential diagnosis, and outcome of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(2): 223–230. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181c7666e.
30. Chaux A, Tamboli P, Ayala A et al. Warty-basaloid carcinoma: clinicopathological features of a distinctive penile neoplasm. Report of 45 cases. *Mod Pathol* 2010; 23(6): 896–904. doi: 10.1038/modpathol.2010.69.
31. Velazquez EF, Melamed J, Barreto JE et al. Sarcomatoid carcinoma of the penis: a clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(9): 1152–1158.
32. Ficarra V, Akduman B, Bouchot O et al. Prognostic factors in penile cancer. *Urology* 2010; 76 (2 Suppl 1): S66–S73. doi: 10.1016/j.urology.2010.04.008.
33. Hughes B, Leijte J, Shabbir M et al. Non-invasive and minimally invasive staging of regional lymph nodes in penile cancer. *World J Urol* 2009; 27(2): 197–203. doi: 10.1007/s00345-008-0288-6.
34. Agrawal A, Pai D, Ananthakrishnan N et al. Clinical and sonographic findings in carcinoma of the penis. *J Clin Ultrasound* 2000; 28(8): 399–406.

35. Esen G. Ultrasound of superficial lymph nodes. *Eur J Radiol* 2006; 58(3): 345–359.
36. Petralia G, Villa G, Scardino E et al. Local staging of penile cancer using magnetic resonance imaging with pharmacologically induced penile erection. *Radiol Med* 2008; 113(4): 517–528. doi: 10.1007/s11547-008-0273-6.
37. Velazquez EF, Barreto JE, Rodriguez I et al. Limitations in the interpretation of biopsies in patients with penile squamous cell carcinoma. *Int J Surg Pathol* 2004; 12(2): 139–146.
38. Graafland NM, Leijte JA, Valdés Olmos RA et al. Scanning with 18F-FDG-PET/CT for detection of pelvic nodal involvement in inguinal node-positive penile carcinoma. *Eur Urol* 2009; 56(2): 339–345. doi: 10.1016/j.eururo.2009.05.016.
39. Jensen JB, Jensen KM, Uhløi BP et al. Sentinel lymph-node biopsy in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 2009; 103(9): 1199–1203. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08449.x.
40. Crawshaw JW, Hadway P, Hoffland D et al. Sentinel lymph node biopsy using dynamic lymphoscintigraphy combined with ultrasound-guided fine needle aspiration in penile carcinoma. *Br J Radiol* 2009; 82(973): 41–48. doi: 10.1259/bjr/99732265.
41. Agrawal A, Pai D, Ananthakrishnan N et al. The histological extent of the local spread of carcinoma of the penis and its therapeutic implications. *BJU Int* 2000; 85(3): 299–301.
42. Bissada NK, Yakout HH, Fahmy WE et al. Multi-institutional long-term experience with conservative surgery for invasive penile carcinoma. *J Urol* 2003; 169(2): 500–502.